



TITLE:

神経因性膀胱にともなう排尿障害 に対する塩酸ブナゾシンの臨床効 果 - 二重盲検比較試験による検討 -

AUTHOR(S):

小柳, 知彦; 富樫, 正樹; 丸, 彰夫; 折笠, 精一; 相馬, 文彦; 島崎, 淳; 安田, 耕作; ... 近藤, 厚生; 熊澤, 浄一; 武井, 実根雄

CITATION:

小柳, 知彦 ...[et al]. 神経因性膀胱にともなう排尿障害に対する塩酸ブナゾシンの臨床効果 - 二重盲検比較試験による検討 -. 泌尿器科紀要 1990, 36(10): 1233-1252

ISSUE DATE:

1990-10

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/117007>

RIGHT:

神経因性膀胱にともなう排尿障害に対する 塩酸ブナゾシンの臨床効果

一二重盲検比較試験による検討一

北海道大学医学部泌尿器科学教室（主任：小柳知彦教授）

小柳 知彦，富樫 正樹，丸 彰夫

東北大学医学部泌尿器科学教室（主任：折笠精一教授）

折笠 精一，相馬 文彦

千葉大学医学部泌尿器科学教室（主任：島崎 淳教授）

島崎 淳，安田 耕作

東京大学医学部泌尿器科学教室（主任：阿曾佳郎教授）

阿曾 佳郎，本間 之夫

名古屋大学医学部泌尿器科学教室（主任：三宅弘治教授）

三宅 弘治，近藤 厚生

九州大学医学部泌尿器科学教室（主任：熊澤浄一教授）

熊澤 浄一，武井実根雄

CLINICAL EVALUATION OF BUNAZOSIN HYDROCHLORIDE FOR THE TREATMENT OF VOIDING DISTURBANCES DUE TO NEUROGENIC BLADDER

—A DOUBLE-BLIND STUDY—

Tomohiko Koyanagi, Masaki Togashi and Akio Maru

From the Department of Urology, Hokkaido University School of Medicine

Seiichi Orikasa and Fumihiko Soma

From the Department of Urology, Tohoku University School of Medicine

Jun Shimazaki and Kosaku Yasuda

From the Department of Urology, Chiba University School of Medicine

Yoshio Aso and Yukio Honma

From the Department of Urology, Tokyo University School of Medicine

Koji Miyake and Atsuo Kondo

From the Department of Urology, Nagoya University School of Medicine

Joichi Kumazawa and Mineo Takei

From the Department of Urology, Kyushu University School of Medicine

The therapeutic utility of bunazosin hydrochloride was evaluated by a multi-center (67 hospitals) double-blind controlled study in patients who complained of voiding disturbances due to neurogenic bladder. For means of comparison, bethanechol chloride and placebo were used as reference drugs. Bunazosin hydrochloride was orally administered 1.5 mg per day for the first week and 3.0 mg per day for two weeks thereafter (Group E). Bethanechol chloride 15 mg (Group B)

and placebo (Group P) were orally administered three times daily for three weeks.

Three hundred and twenty-three cases were subjected to this study. The global improvement rating was analyzed for 244 cases (83 in Group E, 78 in Group B and 83 in Group P). The global utility rating (GUR) was analyzed for 252 cases (84 in Group E, 81 in Group B and 87 in Group P). Three hundred and twenty cases (107 in Group E, 104 in Group B and 109 in Group P) were analyzed with respect to overall safety rating (OSR). The global improvement ratings (excellent and good) were 32.5% in Group E, 28.2% in Group B and 21.2% in Group P. In the evaluation of GUR, Group E was superior to Group P. In addition, the incidence judged to be useless in Group E was significantly lower than that in Group B. There were no differences in OSR among these three groups. In the total evaluation of the subjective symptoms, the rates of improvement were not different among these three groups. In the total evaluation of the objective findings, the improvement rate in Group E was significantly higher than that in Group P. In addition, the deterioration rate in Group E was significantly lower than that in Group B. In objective findings before and after administration of bunazosin hydrochloride (Group E), the volume of residual urine, the rate of residual urine and the average flow rate improved significantly. However, the bladder capacity, the maximum resting bladder pressure and the maximum urethral pressure did not change significantly. Bunazosin hydrochloride improved the objective findings regardless of the bladder capacity and the maximum resting bladder pressure. These significant improvements were marked in the neurogenic bladder patients who were able to urinate and in the patients whose urethral pressure was high. There were no differences in the incidence of side effects or in the appearance of abnormal values of laboratory findings in these three groups. Neither specific signs nor serious clinical side effects except those reported previously were observed.

From these findings, bunazosin hydrochloride is considered a useful drug in the treatment of voiding disturbances due to neurogenic bladder.

(Acta Urol. Jpn. 36: 1233-1252, 1990)

Key words: Neurogenic bladder, Bunazosin hydrochloride, Double-blind study

緒 言

塩酸ブナゾシンは、エーザイ株式会で開発された α 遮断剤であり、本薬はわが国においてすでに降圧剤として発売され、その有効性、安全性は検討されている¹⁾。塩酸ブナゾシンは近位部尿道平滑筋に存在する交感神経 α 受容体を選択的に遮断し、その尿道抵抗を減ずることから、神経因性膀胱に伴う排尿障害に有効との報告も多くなされており²⁻⁵⁾、泌尿器科領域では臨床使用の承認が期待されている薬剤の1つである。

そこで著者らは、Ea-0643研究会を組織し、全国67施設の参加を得て、神経因性膀胱に伴う排尿障害に対する臨床的有用性をより客観的に評価することを目的に、現在わが国で汎用されている神経因性膀胱の排尿障害治療薬である塩化ベタネコールおよびプラセボを対照薬とした多施設二重盲検比較試験を実施したので、その成績を報告する。

対象および方法

本試験は Table 1 に示す全国67施設の共同研究として実施された。試験計画の作成については、判定委員会が中心となってコントローラーの意見を参考として行った。試験期間は1988年6月から、1989年3月ま

での10カ月間である。コントローラーは東京警察病院産婦人科山本皓一郎、帝京大学医学部第三内科清水直容教授が担当した。

1. 対象

対象は神経因性膀胱と診断され、排尿困難を主症状とする患者で、症状が固定しており、試験薬投与前の残尿量が50 ml以上であることおよび年齢が15歳以上であるものとした。また対象の選択に際してはつぎに示す患者は除外することにした。

- ①カテーテル留置中の患者
 - ②前立腺肥大症、膀胱頸部硬化症、尿道狭窄、前立腺癌などの明らかな下部尿路閉塞性疾患患者
 - ③低血圧、起立性低血圧症を合併している患者
 - ④虚血性心疾患、脳血管障害、腎機能障害、肝機能障害を合併している患者で、症状が重篤なもの
 - ⑤塩化ベタネコールの禁忌疾患である甲状腺機能亢進症、気管支喘息、消化管閉塞および消化性潰瘍、強度の徐脈、てんかん、パーキンソン病を合併している患者
 - ⑥妊婦または妊娠している可能性のある患者ならびに授乳中の患者
 - ⑦その他、主治医が不適当と判断した患者
- なお、試験に先立ち、試験の内容等を患者に説明

Table 1. 研究施設名および研究者名

施 設 名	研 究 者	施 設 名	研 究 者
旭川医科大学	八竹直, 金子茂男, 水永光博	浜松医科大学	河邊香月, 中野優
北見医科大学	小柳知彦**, 富樫正樹*, 丸 彰夫*, 森田 肇	松原医科大学	鈴木明彦
岩手医科大学	渡治武美, 渡井至彦	名古屋大学	畑 昌宏, 塚田 隆
市立総合病院	伊藤勇市, 久島貞一	名古屋大学	三宅弘治, 近藤厚生*
千歳市立総合病院	有門克久	名古屋大学	小谷俊一
美唄市立総合病院	信野祐一郎	名古屋市立中央病院	瀬田 徹
帯広市立総合病院	坂下茂夫	名古屋市立中央病院	小林峰生, 加藤隆範
伊達市立総合病院	三橋公美	名古屋市立中央病院	久住治男, 長野賢一
秋田大学	土田正蔵, 西澤 理	富山県高志リハビリテーション病院	長野賢一
秋田大学	福田 孝	富山県立中央病院	勝見哲郎, 村山和夫
東奥大学	折笠精一, 相馬文彦*	富山県立中央病院	中村武夫, 田近栄司
東奥大学	大沼徹太郎	富山県立中央病院	酒井 晃, 萩中隆博
新潟大学	佐藤昭太郎, 高木隆治, 羽入修吾	富山県立中央病院	園田孝夫, 中村正広
三井物産株式会社	平岩三雄	富山県立中央病院	栗田 孝, 杉山高秀
立川市立総合病院	上原 徹	富山県立中央病院	水谷修太郎, 龜岡 博
長瀬市立総合病院	安藤 徹	富山県立中央病院	山田 薫, 末盛 毅, 山本雅司 夏目 修,
長瀬市立総合病院	森下葵夫, 中嶋祐一	富山県立中央病院	生駒文彦, 井原英有, 辻本幸夫, 滝内秀和
村上市立総合病院	内山武司	富山県立中央病院	黒田治朗
東京医科大学	阿曾佳郎, 本間之夫*	富山県立中央病院	宮川征男, 渡部信之
東京医科大学	村橋 勲, 北村唯一, 森山信男	富山県立中央病院	石田昭治, 山根明文
日本赤十字社医療センター	小島弘隆, 高井計弘	富山県立中央病院	阿部文悟, 中下英之助
三井物産株式会社	河村 毅, 富永登志	富山県立中央病院	岩佐三郎
同愛記念通信大学	岩動孝一郎, 殿松常男	富山県立中央病院	竹内正文, 松本充司, 岩田英信
駿河台大学	浅本至得, 川添和久	富山県立中央病院	朝日俊彦, 野田雅俊
千代田大学	島崎 淳, 安田耕作*	富山県立中央病院	熊澤浄一, 武井美穂雄*, 岩川愛一郎
旭川医科大学	村上信乃, 山西友典	富山県立中央病院	岩坪暁二, 坂本孝樹
国立精神・神経センター病院内	北村 温, 片海善吾, 武田英男	富山県立中央病院	伊東健治
松本市立総合病院	遠藤博志, 村山直人	富山県立中央病院	長谷川淑博, 高橋康一
横濱市立総合病院	榎坂正彦, 宮井啓国	富山県立中央病院	真崎善二郎, 小嶺信一郎
横濱市立港湾病院内	宮崎一風, 石堂哲郎	富山県立中央病院	吉田正實, 武藤真二
神奈川リハビリテーションセンター	牛山武久	富山県立中央病院	上野文雄, 下村貴文
国立身体障害リハビリテーション		富山県立中央病院	清崎 久

**代表世話人, *効果判定委員

し、口頭または文書により同意を得た。

2. 比較方法

被験薬である Ea-0643 投与群と対照薬である塩化ベタネコール投与群およびプラセボ投与群の3群を二重盲検法により比較検討した。

3. 試験薬剤

被験薬として Ea-0643 錠 (1錠中に塩酸ブナゾシンとして 0.5 mg および 1 mg を含有する白色糖衣錠)、対照薬として塩化ベタネコール散 (1g 中に塩化ベタネコール 50 mg を含有する白色散剤) と、Ea-0643 錠および塩化ベタネコール散と外観などが同一のプラセボを使用した。試験薬剤の識別不能性はコントローラーによって確認され、薬剤の含量、崩壊性、溶出性などについては、第三者機関において規格に適合していることの確認を得た。

また、試験薬剤は6例分を1組とし、その中に Ea-0643 (以下E群) と塩化ベタネコール (以下B群) およびプラセボ (以下P群) が2例ずつ含まれるように無作為に割付し、割付けの Key code はコントローラーが開票まで保管した。

4. 投与方法および投与期間

割付けられた試験薬剤を番号順に用い、1回1包 (1錠+0.3g 散) 1日3回毎食後に3週間投与した。E群では塩酸ブナゾシンとして第1週を 1.5 mg/日、第2週から3週を 3 mg/日とし、治療期間を通して塩化ベタネコールプラセボと合わせて内服した。B群では治療期間を通して塩化ベタネコールとして 45 mg/日と塩酸ブナゾシンプラセボを内服した。またP群ではそれぞれプラセボを内服した。

試験薬の投与期間は原則として3週間とし、他覚所見の検査の都合上治療期第3週中に終了してもよいこととした。なお試験薬投与前の観察期間を原則として1週間とし、所定の観察、検査を行った。また前治療薬、併用禁止薬を投与している場合には、この期間に wash out を行った。

5. 前治療薬および併用療法

対象患者の試験期間前の神経因性膀胱に対する前治療薬および試験期間中の併用療法についてはつぎのとりの取り決めに従った。

①前治療薬、併用禁止薬：神経因性膀胱治療薬 (ベサコリン、ウブレチド、プロバンサインなど) および α 遮断薬、 β 遮断薬、 $\alpha \cdot \beta$ 遮断薬、交感神経作働薬、抗コリン作用のある薬剤、抗うつ薬、筋弛緩薬は試験投与開始1週間以上前に休薬し、試験期間中も投与しない。

②併用可能薬：試験薬の評価に影響を及ぼさないと

考えられる合併症治療薬の併用は可としたが、観察期間からの用法・用量を試験期間中変更しないこととし、その内容については調査表に記載した。

③泌尿器科的療法：試験期間中、神経因性膀胱に対する新規の療法 (間歇導尿など) は行わない。ただし、試験開始前から実施している療法は、その内容を変更せずに継続した。

6. 観察項目

1) 患者背景

試験投与前の観察期に、神経因性膀胱の診断、所見、原因疾患の分類、現病歴、治療歴などを記録した。

2) 他覚所見

原則として、観察期および治療期第3週中に残尿量 (自排尿量と残尿量を測定し、残尿率についてはデータ回収後一括して計算した)、尿流量率 (排尿量、排尿時間、平均尿流量率、最大尿流量率)、膀胱内圧 (最大膀胱容量、最大静止圧、最高意識圧、hyper-reflexia の有無)、尿道内圧 (最高尿道内圧、最高尿道閉鎖圧、機能的尿道長)、筋電図 (排尿筋括約筋協調不全の有無) について測定した。なお尿流量率測定に際しては、原則として排尿量 150 ml 以上で測定すること、また、尿道内圧、筋電図は可能な限り測定することとした。

3) 自覚症状

つぎの各項目について各判定日前1週間の状態を「治療日誌」を参考にその程度を4段階で評価した。

- ①排尿開始までの時間 (遷延性排尿)
 - ②排尿開始から終了までの時間 (再延性排尿)
 - ③尿線の状態
 - ④排尿時の腹圧
 - ⑤残尿感
- 排尿回数 (昼間および夜間の回数) を記録した。

4) 安全性の観察項目

①血圧・脈拍

②副作用：試験期間中に出現した副作用については、その種類、出現時期、処置、経過、程度 (軽度、中等度、高度) および試験薬剤との因果関係を3段階 (1: 因果関係あるらしい, 2: 因果関係あり, 3: 因果関係不明) で記録した。

③臨床検査：観察期終了時および試験終了時に血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査を実施し、各測定値の正常・異常の判定を行い、臨床的な異常変動が出現した場合は、追跡調査を行うとともに、その変動の試験薬との因果関係を4段階 (1: 因果関係なし, 2: 因果関係あるらしい, 3: 因果関係あり, 4: 因

果関係不明)で記録した。

7. 評価方法

1) 他覚所見改善度

観察期と治療期の他覚所見検査値の推移を比較し、残尿量の減少、尿流量率の増加に重点をおき5段階(著明改善, 改善, 軽度改善, 不変, 悪化)で主治医が判定した。

2) 自覚症状改善度

観察期終了時と治療期を比較し、排尿状態4項目(遷延性排尿, 再延性排尿, 尿線の状態, 排尿時の腹圧)の改善度に重点をおき、患者の印象を加味し5段階(著明改善, 改善, 軽度改善, 不変, 悪化)で主治医が判定した。

3) 全般改善度

他覚所見改善度に自覚症状改善度を加味し、観察期と治療期を比較した全般改善度を5段階(著明改善, 改善, 軽度改善, 不変, 悪化)で主治医が判定した。

4) 概括安全度

試験期間中の副作用および臨床検査値異常変動の有無, 内容, 推移等を総合して概括安全度を4段階(安全性に問題なし, 安全性にやや問題あり, 安全性に問題あり, 安全性にきわめて問題あり)で主治医が判定した。

5) 有用度

全般改善度および概括安全度を総合的に判断し、有用度を5段階(きわめて有用, 有用, やや有用, 無用, 使用にたえない)で主治医が判定した。

8. 試験の中止・脱落

1) 試験の中止: 試験期間中症状の悪化, 重篤な副作用および偶発症などの理由で試験の継続が困難であると考えられた場合, 主治医の判断で試験を中止し, 適切な治療を行った。その理由, 経過および処置については調査表に詳細に記録した。

2) 試験の脱落: 転居, 転医, 多忙などの理由により, 患者の都合により試験途中で来院しなくなった場合は手紙・電話等で可能な限り追跡調査した。

9. 開票および解析

試験終了後, key code の開票前に, 問題症例および中止・脱落の取り扱いなどをコントローラー立会いのもとに判定委員会にて検討し, 決定した。データをコンピューターに入力後 Key code を開票した。解析はコントローラー委員会の薬効評価システムによって行い, 解析方法は, χ^2 検定, 符号順位和検定, χ^2 検定, Fisher 直接確率計算を用いた。有意水準は危険率5%とし, 10%以下の場合も図表中に付記した。なお, Table 12 と Table 17 の治療前後とも対応ある

平均値と, 標準偏差の算出は, 開票後エーザイ株式会社で実施した。

成 績

1. 対象患者

総症例は323例であったが, そのうち α 遮断作用を有する薬剤を試験期間中併用している2例, および副交感神経作働薬を試験開始から7日間併用している1例の計3例は, 試験薬剤の有効性, 安全性は判定できないことから解析除外例とし, 残りの320例を解析対象とした。

また320例のうち, 罹病期間が1カ月未満の例で, 症状が固定していないと主治医が確認した例, およびカテーテル留置中の例, 前立腺肥大症合併例, 中止・脱落例で服薬が11日未満の例については, その有効性が判定できないことから概括安全度のみを採用した。ただし, これらの症例のうち, 副作用発現例, 悪化例については, 有用度も採用した。他覚所見改善度では, 観察期残尿量30ml未満例, 観察期あるいは治療期終了時に残尿量, 尿流量率がいずれも測定されておらず不明の例, 試験薬開始31日以上前に残尿量・尿流量率が測定されていた例, 観察期の測定がいずれも服薬開始後に測定された例, 治療期終了時のデータが服薬終了後3日以上後に測定された例, 治療期終了時の第3週目全く服薬していない例については, 試験薬の有効性を判定できないことから他覚所見改善度, 全般改善度, 有用度判定から除外し, 自覚症状改善度および概括安全度のみを採用した。観察期の自覚症状各項目がすべて症状のない例については, 自覚症状改善度判定から除外したが, 全般改善度, 有用度は採用することとした。

また中止・脱落例は39例にみられた。E群では中止例2例, 脱落例6例の計8例, B群では中止例9例, 脱落例7例の計16例, P群では中止例5例, 脱落例10例の計15例であった。そのうち中止例についてみると, E群では他病併発例と除外規定抵触のため中止した例の計2例, B群では副作用発現2例, 他病併発3例, 症状悪化3例, 尿路感染症併発1例の計9例, P群では, 副作用発現2例, 症状悪化1例, 他科での手術のため1例, 主治医投薬忘れ1例の計5例であった。

開票の結果, 解析対象となった計320例中, E群は107例, B群は104例, P群は109例であった。前述の症例の取り扱いで, 決定した症例は他覚所見改善度, 全般改善度の採用例がE群83例, B群78例, P群83例の計244例, 自覚症状改善度の採用例がE群97例, B

Table 2. 背景因子 (一般所見)

背景因子		Ea-0643	塩化ベタネコール	プラセボ	U 検定	χ^2 検定
解析症例数		107	104	109		
性別	男	67 (63)	57 (55)	61 (56)		N.S.
	女	40 (37)	47 (45)	48 (44)		
年齢 (歳)	～49	31 (29)	22 (21)	22 (20)	N.S.	N.S.
	50～59	20 (19)	20 (19)	28 (26)		
	60～69	29 (27)	32 (31)	26 (24)		
	70～79	24 (22)	26 (25)	25 (23)		
平均±S.D.		57.8±15.2	59.2±15.6	60.1±14.7	N.S.	
原因疾患	腎 損	14 (13)	12 (12)	11 (10)		N.S.
	非腎損	20 (19)	16 (15)	25 (23)		
	脳(変性疾患)	3 (3)	7 (7)	7 (6)		
	脳(血管性)	8 (7)	9 (9)	7 (6)		
	末 梢	32 (30)	36 (35)	42 (39)		
	糖尿病	9 (8)	11 (11)	6 (6)		
	その他	2 (2)	0 (0)	0 (0)		
不明		19 (18)	13 (13)	11 (10)		
障害部位	脳	11 (10)	17 (16)	12 (11)		N.S.
	脊髄(核上)	18 (17)	14 (13)	20 (18)		
	脊髄(核下)	19 (18)	12 (12)	17 (16)		
	末 梢	56 (52)	55 (53)	56 (51)		
	混 合	2 (2)	2 (2)	2 (2)		
不明		1 (1)	4 (4)	2 (2)		
罹病期間	～3カ月	32 (30)	18 (17)	11 (10)	E/P** B/P*	E/P**
	4～11カ月	25 (23)	33 (32)	28 (26)		
	12～	47 (44)	52 (50)	67 (61)		
	不 明	3 (3)	1 (1)	3 (3)		
平均±S.D.		35.0±59.4	39.5±71.5	47.1±72.7	E/P**B/P+	
合併症	な し	79 (74)	72 (69)	72 (66)		N.S.
	あ り	28 (26)	32 (31)	37 (34)		
治療歴	な し	38 (36)	27 (26)	37 (34)		N.S.
	あ り	69 (64)	77 (74)	72 (66)		
既往歴	な し	88 (82)	87 (84)	83 (76)		N.S.
	あ り	19 (18)	17 (16)	26 (24)		
併用薬	な し	82 (77)	72 (69)	80 (73)		N.S.
	あ り	25 (23)	32 (31)	29 (27)		
間導尿	な し	69 (64)	66 (63)	72 (66)		N.S.
	あ り	38 (36)	38 (37)	37 (34)		

+P<0.1, *P<0.05, **P<0.01
() は %

群92例, P群 98例の計 287 例であった。また概括安全度採用例は E 群107例, B 群104例, P 群109例で, 有用度採用例は E 群84例, B 群81例, P 群87例の計 252 例であった。320例の患者背景因子の分布を Table 2～4 に示した。

罹病期間において, E 群と P 群間, B 群と P 群間に有意差がみられた (U 検定)。残尿量において, E 群と P 群間, 残尿率で E 群と P 群間, B 群と P 群間に有意差がみられた (χ^2 検定)。そのほか, 原因疾患, 障害部位, 平均・最大尿流量率などには差はなく, 背景因子は, 結果に影響を与える差ではなかった。また全般改善度の解析対象となった 244 例の患者背景についても, 全体320例の患者背景と大きな偏りはなかった。

2. 効果判定

1) 他覚所見改善度

観察期と治療期の他覚所見検査値を比較して判定した他覚所見改善度を Table 5 に示した。「著明改善」以上が E 群で13.3%, P 群3.6%であり, E 群が P 群より有意に優れていた (χ^2 検定, $p<0.05$)。また「改善」以上でも E 群37.4%, P 群20.5%であり, E 群が P 群より有意に優れていた (χ^2 検定, $p<0.05$)。U 検定による比較でも, E 群は P 群に比べ優れる傾向を示した ($p<0.1$)。「悪化」においては, 悪化率が E 群2.4%, B 群15.4%, P 群2.4%であり, E 群と B 群, P 群と B 群の間には有意差があり, E 群, P 群はいずれも B 群より悪化が少なかった (χ^2 検定, $p<$

Table 3. 背景因子 (他覚所見 1)

背景因子	Ea-0643	塩化ヘタネコール	プラセボ	U 検定	χ^2 検定
解析症例数	107	104	109		
残尿量 (mL)				N.S.	E/P*
~ 29	11 (10)	7 (7)	5 (5)		
30~149	47 (44)	43 (41)	58 (53)		
150~	47 (44)	48 (46)	38 (35)		
不明	2 (2)	6 (6)	8 (7)		
平均値±S.D.	181.5±155.4	169.4±123.4	156.0±122.8	N.S.	
自排尿量 (mL)				N.S.	N.S.
~ 99	35 (33)	29 (28)	26 (24)		
100~149	17 (16)	19 (18)	14 (13)		
150~249	21 (20)	23 (22)	26 (24)		
250~	26 (24)	22 (21)	27 (25)		
不明	8 (7)	11 (11)	16 (15)		
平均値±S.D.	174.9±143.2	158.2±115.0	185.9±148.7	N.S.	
残尿率 (%)				N.S.	E/P* B/P*
~ 9.9	11 (10)	9 (9)	3 (3)		
10~24.9	15 (14)	12 (12)	19 (17)		
25~49.9	25 (23)	22 (21)	34 (31)		
50~	48 (45)	50 (48)	37 (34)		
不明	8 (7)	11 (11)	16 (15)		
平均値±S.D.	49.2±31.3	51.5±28.5	46.6±27.6	N.S.	
排尿時間 (sec)				N.S.	N.S.
~29	25 (23)	27 (26)	23 (21)		
30~59	28 (26)	30 (29)	26 (24)		
60~	31 (29)	20 (19)	31 (28)		
不明	23 (22)	27 (26)	29 (27)		
平均値±S.D.	597.9±543.1	544.7±495.8	612.2±591.3	N.S.	
平均尿流量率 (mL/sec)				N.S.	N.S.
~1.9	17 (16)	14 (13)	11 (10)		
2.0~3.9	28 (26)	26 (25)	30 (28)		
4.0~5.9	17 (16)	17 (16)	19 (17)		
6.0~	24 (22)	20 (19)	19 (17)		
不明	21 (20)	27 (26)	30 (28)		
平均値±S.D.	4.3±2.9	4.6±3.2	5.0±4.1	N.S.	
最大尿流量率 (mL/sec)				N.S.	N.S.
~ 4.9	13 (12)	12 (12)	9 (8)		
5~ 9.9	25 (23)	25 (24)	28 (26)		
10~14.9	20 (19)	21 (20)	21 (19)		
15~	21 (20)	14 (13)	16 (15)		
不明	28 (26)	32 (31)	35 (32)		
平均値±S.D.	10.1±6.1	10.2±6.3	11.6±7.3	N.S.	
最大膀胱容量 (mL)				E/P+	N.S.
~149	6 (6)	5 (5)	6 (6)		
150~299	25 (23)	37 (36)	37 (34)		
300~499	44 (41)	39 (38)	44 (40)		
500~	25 (23)	18 (17)	16 (15)		
不明	7 (7)	5 (5)	6 (6)		
平均値±S.D.	373.3±151.6	352.2±158.4	352.8±192.6	E/P+	
最大静止圧 (cmH ₂ O)				N.S.	N.S.
0~ 9	17 (16)	19 (18)	22 (20)		
10~19	32 (30)	31 (30)	27 (25)		
20~29	16 (15)	21 (20)	28 (26)		
30~	31 (29)	26 (25)	21 (19)		
不明	11 (10)	7 (7)	11 (10)		
平均値±S.D.	24.4±20.0	22.7±18.5	20.8±16.2	N.S.	

+P<0.1, *P<0.05, **P<0.01

() は %

0.01).

2) 自覚症状改善度

自覚症状を観察期と比較して, 自覚症状改善度を判定した. Table 6 に示す通り「改善」以上ではE群26.8%, B群22.8%, P群22.5%で, 統計学的に有意差はみられなかった.

3) 全般改善度

他覚所見改善度に自覚症状改善度を加味した全般改善度を Table 7 に示した. 「著明改善」以上はE群7.2%, B群9.0%, P群は1.2%であり, B群はP群

より優る傾向がみられた. 「改善」以上はE群32.5%, B群28.2%, P群21.2%であったが有意差はなかった. 「悪化」においては悪化率E群1.2%, B群7.7%, P群2.4%であり, E群はB群と比べて少ない傾向であった (χ^2 検定, $p<0.1$).

4) 概括安全度

副作用および臨床検査値異常変動の有無を総合して判定した概括安全度を Table 8 に示した. 「やや問題あり」以下ではE群7.4%, B群3.9%, P群9.2%であったが, 各薬剤群間に有意差はなかった.

Table 4. 背景因子 (他覚所見 2)

背 景 因 子		Ea-0643	塩化ベタネコール	プラセボ	U 検 定	χ^2 検 定
解 析 症 例 数		107	104	109		
最 高 意 識 圧 (cmH ₂ O)	0 ~ 19	14 (13)	5 (5)	12 (11)	N.S.	N.S.
	20 ~ 39	12 (11)	20 (19)	15 (14)		
	40 ~ 59	30 (28)	31 (30)	31 (28)		
	60 ~	37 (35)	37 (36)	39 (36)		
	不 明	14 (13)	11 (11)	12 (11)		
	平均値±S.D.	56.4±32.1	56.8±28.9	55.0±26.5	N.S.	
最 高 尿 道 内 圧 (cmH ₂ O)	0 ~ 29	3 (3)	4 (4)	0 (0)	N.S.	N.S.
	30 ~ 49	15 (14)	15 (14)	19 (17)		
	50 ~ 79	23 (22)	17 (16)	22 (20)		
	80 ~	15 (14)	17 (16)	16 (15)		
	不 明	51 (48)	51 (49)	52 (48)		
	平均値±S.D.	63.7±25.4	65.5±30.1	67.2±30.0	N.S.	
最 高 尿 道 閉 鎖 圧 (cmH ₂ O)	0 ~ 29	4 (4)	8 (8)	5 (5)	N.S.	N.S.
	30 ~ 49	19 (18)	15 (14)	15 (14)		
	50 ~ 79	16 (15)	16 (15)	21 (19)		
	80 ~	10 (9)	10 (10)	10 (9)		
	不 明	58 (54)	55 (53)	58 (53)		
	平均値±S.D.	56.7±24.9	56.8±29.4	60.3±29.3	N.S.	
コ イ ア ン プ ラ ス (mL/cm H ₂ O)	~ 9.9	23 (21)	28 (27)	25 (23)	N.S.	N.S.
	10~19.9	28 (26)	24 (23)	34 (31)		
	20~29.9	18 (17)	13 (13)	8 (7)		
	30~	27 (25)	32 (31)	31 (28)		
	不 明	11 (10)	7 (7)	11 (10)		
	平均値±S.D.	56.7±24.9	56.8±29.4	60.3±29.3	N.S.	
HYPER REFRE XIA	な し	74 (69)	75 (72)	75 (69)	N.S.	N.S.
	あ り	21 (20)	18 (17)	25 (23)		
	不 明	12 (11)	11 (11)	9 (8)		
排 協 尿 調 筋 括 約 不 筋 全	な し	24 (22)	18 (17)	27 (25)	N.S.	N.S.
	あ り	7 (7)	12 (12)	15 (14)		
	不 明	76 (71)	74 (71)	67 (61)		

() は %

Table 5. 他覚所見改善度 (委員会採用例)

群	著明 改善	改善	軽度 改善	不変	悪化	判定 不能	計	累積改善率(%)			悪化率 (%)	検 定 結 果				
								著明 改善 以上	改善 以上	軽度 改善 以上		U検定	χ ² 検 定			
													著 改 以 上	明 善 以 上	改 善 以 上	軽度 改善 以上
E 群	11 (13.3)	20 (24.1)	15 (18.1)	34 (41.0)	2 (2.4)	1 (1.2)	83 (100)	13.3	37.4	55.4	2.4					
B 群	7 (9.0)	16 (20.5)	16 (20.5)	26 (33.3)	12 (15.4)	1 (1.3)	78 (100)	9.0	29.5	50.0	15.4	E>P+	E>P*	E>P*	N.S.	E>B** P>B**
P 群	3 (3.6)	14 (16.9)	22 (26.5)	42 (50.6)	2 (2.4)	0	83 (100)	3.6	20.5	47.0	2.4					

+P<0.1, *P<0.05, **P<0.01

() は %

5) 有用度

改善度および概括安全度を総合して主治医が判定した有用度を Table 9 に示した。群間比較で、E 群は

P 群に優る傾向がみられた (U 検定, $p<0.1$)。また「使用にたえない」において E 群は B 群より有意に少なかった (χ^2 検定, $p<0.05$)。

Table 6. 自覚症状改善度 (委員会採用例)

群	著明 改善	改善	軽度 改善	不変	悪化	判定 不能	計	累積改善率(%)				悪化率 (%)	検 定 結 果				
								著明 改善 以上	改善 以上	軽度 改善 以上	U検定		χ^2 検 定				
													著明 改善 以上	改善 以上	軽度 改善 以上	悪化	
E 群	5 (5.2)	21 (21.6)	27 (27.8)	38 (39.2)	4 (4.1)	2 (2.1)	97 (100)	5.2	26.8	54.6	4.1						
B 群	4 (4.3)	17 (18.5)	28 (30.4)	38 (41.3)	2 (2.2)	3 (3.3)	92 (100)	4.3	22.8	53.2	2.2	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	
P 群	3 (3.1)	19 (19.4)	33 (33.7)	39 (39.8)	4 (4.1)	0	98 (100)	3.1	22.5	56.2	4.1						

() は %

Table 7. 全般改善度 (委員会採用例)

群	著明 改善	改善	軽度 改善	不変	悪化	判定 不能	計	累積改善率 (%)			悪化率 (%)	U検定	検 定 結 果				
								著明 改善 以上	改善 以上	軽度 改善 以上			χ^2 検 定				
													著 改 以	明 善 上	改善 以上	軽度 改善 以上	悪 化
E 群	6 (7.2)	21 (25.3)	24 (28.9)	30 (36.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	83 (100)	7.2	32.5	61.4	1.2						
B 群	7 (9.0)	15 (19.2)	22 (28.2)	28 (35.9)	6 (7.7)	0	78 (100)	9.0	28.2	56.4	7.7	N.S.	B>P+	N.S.	N.S.	E>B+	
P 群	1 (1.2)	17 (20.5)	29 (34.9)	34 (41.0)	2 (2.4)	0	83 (100)	1.2	21.7	56.6	2.4						

+P<0.1

() は %

Table 8. 概括安全度

群	問題 なし	やや 問題 あり	問題 あり	極めて 問 題 あり	判定 不能	計	やや 問題 あり 以下 (%)	検 定 結 果	
								U検定	χ^2 検定
									やや問題 あり以下
E 群	93 (86.9)	7 (6.5)	1 (0.9)	0	6 (5.6)	107 (100)	7.4		
B 群	93 (89.4)	3 (2.9)	1 (1.0)	0	7 (6.7)	104 (100)	3.9	N.S.	N.S.
P 群	92 (84.4)	9 (8.3)	0	1 (0.9)	7 (6.4)	109 (100)	9.2		

() は %

3. 他覚所見の変化

投与前後の他覚所見検査値の変化を Table 10 に示した。

①残尿量：投与前値と比べ平均でE群は、55.0 ml, B群は 38.8 ml, P群は 29.9 ml 減少した。いずれの群でも投与前値に比し、有意差が認められた (符合順位和検定)。E群の減少量はB群、P群のそれを上回ったが、統計学的には各薬剤間に有意差は認められな

かった (U検定)。

②残尿率：E群では投与前値と比べ平均11.6%, B群では 11.7 %, P群では5.6%残尿率が減少した。いずれも投与前値に比し有意差が認められた (符合順位和検定)。E群、B群の減少はP群を上回ったが群間に差はなかった (U検定)。

③排尿時間：投与前値と比べE群では平均8.8秒と有意の短縮を示したが、B群では2.9秒の短縮、P群

Table 9. 有用度 (委員会採用例)

群	極めて 有 用	有 用	やや 有 用	無 用	使用に たえない	判定 不能	計	累積有用率(%)				非有用 率 (%)	検 定 結 果				
								極めて 有 用 以 上	有 用 以 上	やや 有 用 以 上	U検定		χ ² 検 定				
													極めて 有 用 以 上	有 用 以 上	やや 有 用 以 上	使用に たえない	
E 群	6 (7.1)	22 (26.2)	24 (28.6)	31 (36.9)	0	1 (1.2)	84 (100)	7.1	33.3	61.9	0						
B 群	5 (6.2)	19 (23.5)	21 (25.9)	29 (35.8)	6 (7.4)	1 (1.2)	81 (100)	6.2	29.7	55.6	7.4	E>P+	N.S.	N.S.	N.S.	E>B*	
P 群	2 (2.3)	17 (19.5)	29 (33.3)	35 (40.2)	4 (4.6)	0	87 (100)	2.3	21.8	55.1	4.6						

+P<0.1, *P<0.05,
() は%

Table 10. 他覚所見の変化

項目	薬剤	例数	観 察 時期	平均値±S.E.	符号順位 和 検 定	U 検 定	項目	薬剤	例数	観 察 時期	平均値±S.E.	符号順位 和 検 定	U 検 定	項目	薬剤	例数	観 察 時期	平均値±S.E.	符号順位 和 検 定	U 検 定
残 尿	E 群	92	投与前	185.9±15.7	***		排 尿	E 群	70	投与前	59.2±5.4	*		最大 静止位	E 群	83	投与前	23.7±2.0	N.S.	
			投与後	50.5±4.8						投与後	24.2±2.1									
			差	-8.8±5.4						差	0.5±1.5									
尿 量	B 群	81	投与前	167.6±13.1	**	N.S.	原 尿	B 群	64	投与前	57.1±6.5	N.S.	E>B+	B 群	80	投与前	23.4±2.2	N.S.	B>P*	
			投与後	54.2±5.9						投与後	25.6±2.3									
			差	-2.9±5.3						差	2.2±1.6									
量	P 群	85	投与前	155.9±13.3	***		間 隙	P 群	64	投与前	57.8±6.5	N.S.		P 群	81	投与前	20.7±1.6	N.S.		
			投与後	60.1±7.5						投与後	19.3±1.5									
			差	2.3±4.9						差	-1.4±0.9									
自 排	E 群	86	投与前	181.0±16.2	N.S.		平均尿 流量率	E 群	72	投与前	4.3±0.3	*		最高意 脈圧	E 群	78	投与前	56.5±3.6	N.S.	
			投与後	4.9±0.4						投与後	62.5±4.2									
			差	0.6±0.3						差	6.0±3.4									
排 尿	B 群	75	投与前	161.7±13.1	*	N.S.	B 群	64	投与前	4.6±0.4	N.S.	N.S.	B 群	74	投与前	56.7±3.4	N.S.	N.S.		
			投与後	4.7±0.4					投与後	58.5±3.9										
			差	0.1±0.3					差	1.7±2.4										
尿 量	P 群	80	投与前	194.1±17.1	N.S.		P 群	63	投与前	5.5±0.6	N.S.		P 群	80	投与前	54.8±2.8	N.S.			
			投与後	5.7±0.6					投与後	52.4±2.8										
			差	0.2±0.3					差	-2.3±2.6										
残 尿	E 群	86	投与前	50.6±3.4	***		最大尿 流量率	E 群	66	投与前	11.0±0.8	N.S.		最高尿 道内圧	E 群	45	投与前	65.1±4.1	N.S.	
			投与後	11.9±0.9						投与後	60.3±3.3									
			差	0.9±0.8						差	-4.8±3.3									
尿 量	B 群	75	投与前	50.7±3.1	**	N.S.	B 群	61	投与前	10.0±0.9	N.S.	N.S.	B 群	43	投与前	66.1±4.8	N.S.	N.S.		
			投与後	11.0±1.0					投与後	63.7±5.0										
			差	1.1±0.7					差	-2.4±2.5										
率	P 群	80	投与前	44.9±3.0	**		P 群	58	投与前	12.5±1.0	N.S.		P 群	49	投与前	69.3±4.2	N.S.			
			投与後	13.4±1.1					投与後	68.1±5.1										
			差	0.9±0.7					差	-1.3±2.4										
排 尿	E 群	76	投与前	197.2±16.0	N.S.		最大膀胱 容量	E 群	86	投与前	372.4±15.6	N.S.		最高尿 道閉鎖圧	E 群	40	投与前	58.6±4.3	N.S.	
			投与後	360.3±15.8						投与後	52.9±3.7									
			差	-12.1±11.4						差	-5.7±3.6									
尿 量	B 群	69	投与前	173.0±13.6	N.S.	N.S.	B 群	82	投与前	355.3±18.0	N.S.	N.S.	B 群	40	投与前	58.0±4.9	N.S.	N.S.		
			投与後	360.1±19.7					投与後	55.3±4.8										
			差	4.9±12.1					差	-2.7±2.5										
量	P 群	67	投与前	215.6±18.1	N.S.		P 群	87	投与前	357.3±21.4	N.S.		P 群	45	投与前	62.0±4.2	N.S.			
			投与後	341.5±16.9					投与後	61.6±5.1										
			差	-15.8±14.6					差	-0.4±2.4										

+P<0.1, *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

では逆に 2.3 秒延長した。B 群, P 群とも投与前値と比し有意差は認められなかった (符号順位和検定)。E 群の排尿時間の平均短縮は B 群, P 群を上回り, E 群は B 群より優る傾向が認められた (U 検定)。

④平均尿流量率: E 群では投与前値と比べ, 平均 0.6 ml/sec の有意な上昇がみられたが, B 群, P 群では投与前値と比べ変化はみられなかった。群間比較では, E 群の上昇が上回ったものの有意差は認められなかった (U 検定)。

⑤最大尿流量率: E 群, B 群, P 群とも投与前値に比べ上昇がみられているが, 差はなかった。

⑥最大膀胱容量: 投与前値と比べ, E 群で平均 12.1 ml, P 群 15.8 ml の減少, B 群で平均 4.9 ml の増加がみられたが, いずれも有意な変動はなかった。

⑦最大静止圧: E 群では投与前値と比べ, 平均 0.5 cm H₂O の増加とほとんど変化なく, B 群では平均 2.2 cm H₂O の増加, P 群では 1.4 cm H₂O の減少がみられたが, いずれも投与前値と比し有意差は認め

Table 11. 他覚所見改善度(委員会採用例)の層別解析(1)

項目	層	群	著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計	累積改善率(%)			検定結果			
										改善以上	軽度改善以上	悪化率(%)	U検定	χ^2 検定		
														改善以上	軽度改善以上	悪化
部位	脳	E	2 (25.0)	3 (37.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	0	0	8 (100)	62.5	75.0	0				
		B	1 (7.7)	5 (38.5)	1 (7.7)	4 (30.8)	1 (7.7)	1 (7.7)	13 (100)	46.2	53.9	7.7	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		P	0	2 (22.2)	4 (44.4)	3 (33.3)	0	0	9 (100)	22.2	66.6	0				
	脊髄上	E	3 (20.0)	3 (20.0)	4 (26.7)	4 (26.7)	1 (6.7)	0	15 (100)	40.0	66.7	6.7				
		B	0	3 (30.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	0	10 (100)	30.0	50.0	20.0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		P	0	4 (23.5)	3 (17.6)	9 (52.9)	1 (5.9)	0	17 (100)	23.5	41.1	5.9				
	脊髄下	E	1 (6.7)	6 (40.0)	2 (13.3)	5 (33.3)	0	1 (6.7)	15 (100)	46.7	60.0	0				
		B	0	1 (12.5)	2 (25.0)	4 (50.0)	1 (12.5)	0	8 (100)	12.5	37.5	12.5	E>B+	N.S.	N.S.	N.S.
		P	0	2 (18.2)	5 (45.5)	4 (36.4)	0	0	11 (100)	18.2	63.7	0				
	末梢	E	5 (11.6)	8 (18.5)	8 (18.5)	21 (48.8)	1 (2.3)	0	43 (100)	30.2	48.8	2.3				
		B	6 (14.0)	7 (16.3)	11 (25.6)	13 (30.2)	6 (14.0)	0	43 (100)	30.3	55.9	14.0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		P	3 (7.1)	6 (14.3)	9 (21.4)	23 (54.8)	1 (2.4)	0	42 (100)	21.4	42.8	2.4				
混合	不明	E	0	0	0	2 (100)	0	0	2 (100)	0	0	0				
		B	0	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	2 (100)	0	0	50.0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		P	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	2 (100)	0	50.0	0				
	不明	E							0							
		B	0	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	2 (100)	0	0	50.0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		P	0	0	0	2 (100)	0	0	2 (100)	0	0	0				
	100未満	E	3 (10.7)	6 (21.4)	4 (14.3)	15 (53.6)	0	0	28 (100)	32.1	46.4	0				
		B	3 (13.0)	7 (30.4)	3 (13.0)	8 (34.8)	1 (4.4)	1 (4.4)	23 (100)	43.5	56.5	4.4	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		P	0	5 (26.3)	4 (21.1)	10 (52.6)	0	0	19 (100)	26.3	47.4	0				
	100以上	E	8 (15.7)	12 (23.5)	11 (21.6)	17 (33.3)	2 (3.9)	1 (2.0)	51 (100)	39.2	60.8	3.9				
		B	4 (7.8)	8 (15.7)	13 (25.5)	16 (31.4)	10 (19.6)	0	51 (100)	23.5	49.0	19.6	E>B* E>P*	E>P*	N.S.	E>B* P>B*
		P	3 (5.1)	8 (13.6)	16 (27.1)	30 (50.9)	2 (3.4)	0	59 (100)	18.6	45.3	3.4				
(mL)	不明	E	0	2 (50.0)	0	2 (50.0)	0	0	4 (100)	50.0	50.0	0				
		B	0	1 (25.0)	0	2 (50.0)	1 (25.0)	0	4 (100)	25.0	25.0	25.0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		P	0	1 (20.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	0	0	5 (100)	20.0	60.0	0				

+P<0.1, *P<0.05, ()は%

られなかった。群間比較ではB群の最大静止圧の上昇は、P群のそれを有意に上回った(U検定)。

⑧最高尿道内圧: 投与前値と比べE群平均 4.8 cm H₂O, B群 2.4 cm H₂O, P群 1.3 cm H₂O と減少したが、いずれも有意差は認めなかった。E群の最高尿道内圧の減少はB群, P群を上回ったが、統計学的に差はなかった。

⑨最高尿道閉鎖圧: E群では投与前と比べ平均 5.7 cm H₂O, B群では 2.7 cm H₂O, P群では 0.4 cm H₂O の減少を示したが、投与前値と比し有意差はな

かった。

4. 他覚所見改善度層別解析 (Table 11~14)

他覚所見改善度を背景因子別に層別解析した。

①傷害部位: 各々の傷害部位の層別解析結果では、いずれも「改善」以上の改善率において、E群はP群を上回っていたが統計学的には有意差は認められなかった。またE群とB群の間には脊髄核下の症例において、E群の改善例が多い傾向が認められた(U検定)。

②自排尿量: 排尿困難の薬効評価上、ある程度排尿が可能例を対象としていることから、100 ml 未満、

Table 12. 他覚所見改善度（委員会採用例）の層別解析（2）

項目	層	群	著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計	累積改善率(%)			検定結果			
										改善以上	軽度改善以上	悪化率(%)	U検定	χ ² 検定		
														改善以上	軽度改善以上	悪化
残尿率 (%)	10未満	E	0	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	2 (100)	0	0	50.0				
		B	0	0	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	2 (100)	0	50.0	50.0	N.S.	—	—	N.S.
		P	0	0	0	1 (100)	0	0	1 (100)	0	0	0				
	10以上 25未満	E	2 (15.4)	0	4 (30.8)	5 (38.5)	1 (7.7)	1 (7.7)	13 (100)	15.4	46.2	7.7				
		B	0	3 (30.0)	0	4 (40.0)	3 (30.0)	0	10 (100)	30.0	30.0	30.0	N.S.	N.S.	N.S.	P>B+
		P	2 (12.5)	1 (6.3)	6 (37.5)	7 (43.8)	0	0	16 (100)	18.8	56.3	0				
	25以上 50未満	E	2 (10.0)	7 (35.0)	4 (20.0)	7 (35.0)	0	0	20 (100)	45.0	65.0	0				
		B	2 (9.5)	3 (14.3)	4 (19.1)	8 (38.1)	4 (19.1)	0	21 (100)	23.8	42.9	19.1	E>B+ E>P*	E>P*	N.S.	N.S.
		P	1 (3.1)	4 (12.5)	9 (28.1)	16 (50.0)	2 (6.3)	0	32 (100)	15.6	43.8	6.3				
平均尿流量率 (ml/sec)	50以上	E	7 (15.9)	11 (25.0)	7 (15.9)	19 (43.2)	0	0	44 (100)	40.9	56.8	0				
		B	5 (12.2)	9 (22.0)	11 (26.8)	12 (29.3)	3 (7.3)	1 (2.4)	41 (100)	34.2	61.0	7.3	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		P	0	8 (27.6)	5 (17.2)	16 (55.2)	0	0	29 (100)	27.6	44.8	0				
	不明	E	0	2 (50.0)	0	2 (50.0)	0	0	4 (100)	50.0	50.0	0				
		B	0	1 (25.0)	0	2 (50.0)	1 (25.0)	0	4 (100)	25.0	25.0	25.0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		P	0	1 (20.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	0	0	4 (100)	20.0	60.0	0				
	2未満	E	0	4 (30.8)	1 (7.7)	8 (61.5)	0	0	13 (100)	30.8	38.5	0				
		B	1 (9.1)	2 (18.2)	2 (18.2)	5 (45.5)	0	1 (9.1)	11 (100)	27.3	45.5	0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		P	0	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (50.0)	0	0	8 (100)	25.0	50.0	0				
残尿量 (ml/sec)	2以上 4未満	E	4 (18.2)	6 (27.3)	3 (13.6)	9 (40.9)	0	0	22 (100)	45.5	59.1	0				
		B	3 (12.0)	5 (20.0)	6 (24.0)	7 (28.0)	4 (16.0)	0	25 (100)	32.0	56.0	16.0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		P	0	6 (25.0)	6 (25.0)	11 (45.8)	1 (4.2)	0	24 (100)	25.0	50.0	4.2				
	4以上 6未満	E	2 (14.3)	2 (14.3)	4 (28.6)	6 (42.9)	0	0	14 (100)	28.6	57.1	0				
		B	1 (9.1)	2 (18.2)	3 (27.3)	3 (27.3)	2 (18.2)	0	11 (100)	27.3	54.6	18.2	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		P	1 (6.7)	1 (6.7)	5 (33.3)	8 (53.3)	0	0	15 (100)	13.3	46.7	0				
	6以上	E	2 (11.1)	5 (27.8)	3 (16.7)	5 (27.8)	2 (11.1)	1 (5.6)	18 (100)	38.9	55.6	11.1				
		B	1 (6.3)	3 (18.8)	3 (18.8)	4 (25.0)	5 (31.3)	0	16 (100)	25.0	43.8	31.3	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		P	2 (12.5)	0	6 (37.5)	7 (43.8)	1 (6.3)	0	16 (100)	12.5	50.0	6.3				
不明	不明	E	3 (18.8)	3 (18.8)	4 (25.0)	6 (37.5)	0	0	16 (100)	37.5	62.5	0				
		B	1 (6.7)	4 (26.7)	2 (13.3)	7 (46.7)	1 (6.7)	0	15 (100)	33.3	46.7	6.7	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		P	0	5 (25.0)	3 (15.0)	12 (60.0)	0	0	20 (100)	25.0	40.0	0				

+P<0.1, *P<0.05, ()は%

以上の群に別け層別解析した。自排尿量が 100 ml 未満例では、3 群間に差はなかったが、100 ml 以上の自排尿量がある患者においては、E 群は B 群、P 群に比し、改善例が有意に多かった。

③残尿率：残尿率においては、ほぼ正常（10%未満）、軽症例（10～25%未満）、中等度症例（25～50%未満）、重症例（50%以上）に別けて層別解析し

た。残尿率がほぼ正常のもの、軽症例のものについては 3 群間に差はなかった。残尿率が中等度症例および重症例では、「改善」以上の改善率で、E 群が B 群、P 群のそれをいずれも上回っていた。中等度症例においては、E 群は P 群より有意に優る結果であった。

④平均尿流量率：平均尿流量率については、高度低

Table 13. 他覚所見改善度 (委員会採用例) の層別解析 (3)

項目	層	群	著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計	累積改善率 (%)			検定結果			
										改善以上	軽度改善以上	悪化率 (%)	U検定	χ ² 検定		
														改善以上	軽度改善以上	悪化
最大尿流量率 (ml/sec)	5未満	E	0	4 (33.3)	1 (8.3)	7 (58.3)	0	0	12 (100)	33.3	41.7	0				
		B	0	2 (18.2)	4 (36.4)	4 (36.4)	1 (9.1)	0	11 (100)	18.2	54.5	9.1	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		P	0	2 (50.0)	2 (50.0)	0	0	0	4 (100)	50.0	100	0				
	5以上10未満	E	4 (20.0)	4 (20.0)	0	12 (60.0)	0	0	20 (100)	40.0	40.0	0				
		B	3 (15.0)	5 (25.0)	3 (15.0)	7 (35.0)	2 (10.0)	0	20 (100)	40.0	55.0	10.0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		P	0	6 (24.0)	5 (20.0)	13 (52.0)	1 (4.0)	0	25 (100)	24.0	44.0	4.0				
	10以上15未満	E	1 (7.1)	3 (21.4)	5 (35.7)	4 (28.6)	1 (7.1)	0	14 (100)	28.6	64.3	7.1				
		B	2 (11.8)	0	4 (23.5)	8 (47.1)	3 (17.7)	0	17 (100)	11.8	35.3	17.7	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		P	2 (13.3)	1 (6.7)	6 (40.0)	6 (40.0)	0	0	15 (100)	20.0	60.0	0				
	15以上	E	3 (18.8)	4 (25.0)	2 (12.5)	5 (31.3)	1 (6.3)	1 (6.3)	16 (100)	43.8	56.3	6.3				
		B	1 (9.1)	2 (18.2)	1 (9.1)	2 (18.2)	5 (45.5)	0	11 (100)	27.3	36.4	45.5	E>B+	N.S.	N.S.	E>B+ P>B+
		P	1 (7.1)	1 (7.1)	4 (23.6)	7 (50.0)	1 (7.1)	0	14 (100)	14.3	42.9	7.1				
最大膀胱容量 (ml)	不明	E	3 (14.3)	5 (23.8)	7 (33.3)	6 (28.6)	0	0	21 (100)	38.1	71.4	0				
		B	1 (5.3)	7 (36.8)	4 (21.1)	5 (26.3)	1 (5.3)	1 (5.3)	19 (100)	42.1	63.2	5.3	E>P* B>P*	N.S.	E>P*	N.S.
		P	0	4 (16.0)	5 (20.0)	16 (64.0)	0	0	25 (100)	16.0	36.0	0				
	150未満	E	0	3 (60.0)	2 (40.0)	0	0	0	5 (100)	60.0	100	0				
		B	0	3 (60.0)	0	2 (40.0)	0	0	5 (100)	60.0	60.0	0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		P	0	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	0	0	5 (100)	20.0	40.0	0				
	150以上300未満	E	2 (11.1)	6 (33.3)	1 (5.6)	9 (50.0)	0	0	18 (100)	44.4	50.0	0				
		B	0	6 (24.0)	3 (12.0)	10 (40.0)	5 (20.0)	1 (4.0)	25 (100)	24.0	36.0	20.0	E>B+	E>P+	N.S.	P>B*
		P	2 (7.7)	2 (7.7)	8 (30.8)	14 (53.8)	0	0	26 (100)	15.4	46.2	0				
	300以上500未満	E	5 (13.5)	7 (18.9)	7 (18.9)	17 (45.9)	1 (2.7)	0	37 (100)	32.4	51.3	2.7				
		B	3 (9.4)	6 (18.8)	8 (25.0)	11 (34.4)	4 (12.5)	0	32 (100)	28.2	53.2	12.5	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		P	0	8 (22.2)	7 (19.4)	19 (52.8)	2 (5.6)	0	36 (100)	22.2	41.6	5.6				
最大膀胱容量 (ml)	500以上	E	4 (20.0)	4 (20.0)	4 (20.0)	6 (30.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	20 (100)	40.0	60.0	5.0				
		B	4 (26.7)	1 (6.7)	5 (33.3)	3 (13.3)	2 (20.0)	0	15 (100)	33.4	66.7	20.0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		P	1 (7.7)	2 (15.4)	6 (46.2)	4 (30.8)	0	0	13 (100)	23.1	69.3	0				
	不明	E	0	0	1 (33.3)	2 (66.7)	0	0	3 (100)	0	33.3	0				
		B	0	0	0	1 (100)	0	0	1 (100)	0	0	0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		P	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	0	3 (100)	33.3	33.3	0				

+P<0.01, **P<0.05, ()は%

下例 (2 ml/sec 未満), 中等度低下例 (2~4 ml/sec 未満), 軽度低下例 (4~6 ml/sec 未満), ほぼ正常 (6 ml/sec 以上) に別け層別解析した。「改善」以上の累積改善率はいずれの群においても E 群が B 群, P 群を上回ったが, 統計学的には差がなかった。

⑤最大尿流量率: 高度低下例 (5~10 ml/sec 未満), 軽度低下例 (10~15 ml/sec 未満), ほぼ正常 (15 ml/

sec 以上) に別け層別解析した。いずれの群においても明らかな差は認められなかった。

⑥最大膀胱容量: 最大膀胱容量では, 高活動型膀胱である 150 ml 未満群, 低活動型膀胱である 500 ml 以上群と, ほぼ正常に近い 300~500 ml 未満群, 軽度低下の 150~300 ml 未満群の 4 段階に層別解析した。いずれの群においても, 「改善」以上の累積改

Table 14. 他覚所見改善度(委員会採用例)の層別解析(4)

項目	層	群	著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計	累積改善率(%)			検定結果			
										改善以上	軽度改善以上	悪化率(%)	X ² 検定			
													U検定	改善以上	軽度改善以上	悪化
最大膀胱静止圧 (cmH ₂ O)	10未満	E	6 (40.0)	3 (20.0)	5 (33.3)	1 (6.7)	0	0	15 (100)	60.0	93.3	0	E>P***	E>P*	E>P***	N.S.
		B	2 (14.3)	4 (28.6)	4 (28.6)	2 (14.3)	2 (14.3)	0	14 (100)	42.9	71.4	14.3				
		P	0	2 (12.5)	5 (31.3)	8 (50.0)	1 (6.3)	0	16 (100)	12.5	43.8	6.3				
	10以上20未満	E	3 (13.0)	5 (21.7)	3 (13.0)	10 (43.5)	1 (4.4)	1 (4.4)	23 (100)	34.8	47.8	4.4	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		B	3 (13.6)	7 (31.8)	6 (27.3)	3 (13.6)	2 (9.1)	1 (4.5)	22 (100)	45.5	72.7	9.1				
		P	3 (13.6)	3 (13.6)	5 (22.7)	11 (50.0)	0	0	22 (100)	27.3	50.0	0				
	20以上30未満	E	0	3 (21.4)	1 (7.1)	9 (64.3)	1 (7.1)	0	14 (100)	21.4	28.6	7.1	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		B	1 (5.6)	1 (5.6)	4 (22.2)	10 (55.6)	2 (11.1)	0	18 (100)	11.1	33.3	11.1				
		P	0	3 (12.0)	6 (24.0)	16 (64.0)	0	0	25 (100)	12.0	36.0	0				
	30以上	E	2 (7.7)	9 (34.6)	4 (15.4)	11 (42.3)	0	0	26 (100)	42.3	57.7	0	E>B*	N.S.	E>B+ P>B+	E>B*
		B	1 (4.8)	4 (19.1)	1 (4.8)	10 (47.6)	5 (23.8)	0	21 (100)	23.8	28.6	23.8				
		P	0	4 (28.6)	5 (35.7)	4 (28.6)	1 (7.1)	0	14 (100)	28.6	64.3	7.1				
最高尿道内圧 (cmH ₂ O)	不明	E	0	0 (40.0)	2 (60.0)	3 (60.0)	0	0	5 (100)	0	40.0	0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		B	0	0 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	3 (100)	0	33.3	33.3				
		P	0	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	0	0	6 (100)	33.3	50.0	0				
	30未満	E	0	0 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	2 (100)	0	50.0	0	—	—	—	—
		B	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	3 (100)	33.3	66.7	0				
		P	0	0	0	0	0	0	0 (100)	0	0	0				
	30以上50未満	E	2 (15.4)	2 (15.4)	2 (15.4)	5 (38.5)	2 (15.4)	0	13 (100)	30.8	46.2	15.4	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		B	2 (15.4)	1 (7.7)	2 (15.4)	8 (61.5)	0	0	13 (100)	23.1	38.5	0				
		P	0	3 (18.8)	5 (31.3)	8 (50.0)	0	0	16 (100)	18.8	50.0	0				
	50以上80未満	E	1 (4.8)	8 (38.1)	3 (14.3)	9 (42.9)	0	0	21 (100)	42.9	57.1	0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		B	1 (7.1)	3 (21.4)	4 (28.6)	4 (28.5)	2 (14.3)	0	14 (100)	28.6	57.1	14.3				
		P	1 (6.3)	4 (25.0)	3 (18.8)	8 (50.0)	0	0	16 (100)	31.3	50.0	0				
	80以上	E	3 (21.4)	3 (21.4)	1 (7.1)	6 (42.9)	0	1 (7.1)	14 (100)	42.9	50.0	0	B>P* E>P+	B>P* E>P*	N.S.	N.S.
		B	0	7 (50.0)	2 (14.3)	4 (23.6)	1 (7.1)	0	14 (100)	50.0	64.3	7.1				
		P	0	0	5 (38.5)	7 (53.9)	1 (7.7)	0	13 (100)	0	38.5	7.7				
不明	不明	E	5 (15.2)	7 (21.2)	8 (24.2)	13 (39.4)	0	0	33 (100)	36.4	60.6	0	E>B*	N.S.	N.S.	E>B** P>B**
		B	3 (8.8)	5 (14.7)	7 (20.6)	9 (26.5)	9 (26.5)	1 (2.9)	34 (100)	23.5	44.1	26.5				
		P	2 (5.3)	7 (18.4)	9 (23.7)	19 (50.0)	1 (2.6)	0	38 (100)	23.7	47.4	2.6				

+P<0.1, *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, ()は%

善率でE群がB群, P群を上回ったが, 薬剤間に明確な差はなかった。

⑦最大膀胱静止圧: 観察期検査値により, ほぼ正常(10 cm H₂O 未満), 軽度高値のもの(10~20 cm H₂O 未満), 中等度高値(20~30 cm H₂O 未満), 高度高値(30 cm H₂O 以上)の4群で層別解析した。最大膀胱静止圧がほぼ正常のものにおいて, E群

はP群より改善例が有意に多かった。また高度高値のものにおいては, E群はB群より改善例が有意に多く, 悪化においてもE群はB群より有意に少ないことが認められた。

⑧最高尿道内圧: 観察期検査値を低値(30 cm H₂O 未満), 正常の低値(30~50 cm H₂O 未満), 正常の高値(50~80 cm H₂O 未満), 高値(80 cm H₂O

Table 15. 残尿率, 最高尿道内圧の変化

項目	薬剤	例数	観察 時期	平均値±S.E.	符号順位 和 検定	U 検定	項目	薬剤	例数	観察 時期	平均値±S.E.	符号順位 和 検定	U 検定	
残尿率 25% 未満	E 群	22	投与前	12.9±1.6	N.S.	N.S.	最高尿道内 圧 80 cmH ₂ O 未 満	E 群	30	投与前	50.0±2.9	N.S.	N.S.	
			投与後	19.8±4.7						投与後	51.9±3.4			
			差	6.9±4.4						差	1.9±3.2			
	B 群	16	投与前	13.8±2.2	N.S.			N.S.	B 群	29	投与前	50.1±3.3		N.S.
			投与後	19.6±4.5							投与後	52.9±4.5		
			差	5.8±3.9							差	2.8±2.2		
P 群	19	投与前	14.3±1.3	N.S.	P 群			34	投与前	53.7±2.7	N.S.			
		投与後	13.6±2.6						投与後	51.2±3.4				
		差	-0.7±2.4						差	-2.5±2.4				
残尿率 25% 以上	E 群	64	投与前	63.6±3.1	***	E>P * B>P +	最高尿道内 圧 80 cmH ₂ O 以 上	E 群	15	投与前	95.5±4.9	*	E>P * B>P *	
			投与後	45.7±3.8						投与後	77.2±5.1			
			差	-17.9±3.2						差	-18.3±6.6			
	B 群	59	投与前	60.7±2.7	***			B 群	14	投与前	99.1±7.3	*		
			投与後	44.2±3.3						投与後	86.0±9.8			
			差	-16.5±3.8						差	-13.1±4.9			
	P 群	61	投与前	54.4±3.0	***			P 群	15	投与前	104.7±5.4	N.S.		
			投与後	47.3±3.4						投与後	106.2±8.7			
			差	-7.1±2.5		差	1.5±5.6							

+P<0.1, *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

Table 16. 自覚症状最終評価時点の改善率

項目	薬剤	計	改善			不変	悪化	改善率 (%)	悪化率 (%)	前後とも 症状なし	検定結果		
			-3	-2	-1						U検定	χ ² 検定 改善	悪化
遅延性 排尿	E群	77	1	4	29	34	9	44.2	11.7	18			
	B群	80	3	6	24	45	2	41.3	2.5	11	N.S.	N.S.	B>E+
	P群	84	0	5	27	44	8	38.1	9.5	17			
再発性 排尿	E群	84	3	8	25	42	6	42.9	7.1	10			
	B群	80	1	9	27	41	2	46.3	2.5	11	N.S.	N.S.	N.S.
	P群	86	0	2	28	51	5	34.9	5.8	15			
尿線の 状態	E群	90	0	2	29	55	4	34.4	4.4	3			
	B群	82	1	5	22	45	9	34.1	11.0	6	N.S.	N.S.	N.S.
	P群	92	0	3	35	48	6	41.3	6.5	5			
排尿時 の腹圧	E群	84	0	6	19	52	7	29.8	8.3	10			
	B群	78	1	6	18	49	4	32.1	5.1	12	N.S.	N.S.	N.S.
	P群	93	1	5	25	59	3	33.3	3.2	7			
残尿感	E群	75	4	7	27	30	7	50.7	9.3	20			
	B群	63	3	2	18	32	8	36.5	12.7	28	E>B+	E>B+	N.S.
	P群	81	3	11	17	42	8	38.3	9.9	18			

+P<0.1, *P<0.05

遅延性排尿：4. 非常に時間がかかる。 3. かなり時間がかかる。 2. やや時間がかかる。 1. すぐに出る。
 再発性排尿：4. 非常に時間がかかる。 3. かなり時間がかかる。 2. やや時間がかかる。 1. 時間がかからない。
 尿線の状態：4. 尿線をなさずポタポタと出る。 3. 一応尿線をなすが弧を描かない。 2. 尿線が充分弧を描かない。 1. 力強く弧を描いて出る。
 腹圧排尿：4. 常にひどいきままない。 3. 相当いきまないと出にくい時がある。 2. 時々意識していきむことがある。 1. いきみを意識しない。
 残尿感：4. いつもある。 3. 時々ある。 2. たまにある。 1. なし。

以上) の4段階で層別解析した。高値の 80 cm H₂O 以上の群において, E群はP群より, B群はP群より改善例が有意に多かった。

層別解析によりE群とP群の間に有意差が認められた残尿率, 最高尿道内圧について, 詳細に検討するため, 症状の明確な群とそれ以外の群に分けて集計した

Table 17. 副作用一覧表

	Ea-0643	塩化ベタネコール	プラセボ
解析対象例数	107	104	109
頭痛 頭重感	3	1	0
悪 心	0	0	1
立ちくらみ	2 [1]* ¹	1	2
め ま い	3	0	0
ふ ら つ き	2	0	0
ホーッとする	1	1	0
耳 鳴 り	1	0	0
眠 気	1	0	0
な ま あ く び	1 [1]* ¹	0	0
発 汗	0	0	1
心窩部不快感	1 [1]* ²	0	0
動 悸	0	1 [1]	0
血 圧 上 昇	0	1	0
全身倦怠感	1	0	0
胃部不快感	1	1 [1]* ³	0
腹部不快感	0	0	1 [1]
腹 痛	0	1	0
下 痢 軟 便	1	0	3 [2]
便 秘	0	0	1
頻 尿	1**	1 [1]* ³	1 [1]
尿 量 減 少	0	1 [1]* ⁴	0
膀胱量減少	0	1 [1]* ⁴	0
疲 労 感	1 [1]* ¹	0	0
口 渇	1 [1]* ²	0	0
発現件数	21	10	10
発現例数 (%)	10/107 (9.3)	7/104 (6.7)	8/109 (7.3)
中止・脱落例数 (%)	2/107 (1.9)	3/104 (2.9)	4/109 (3.7)
〔 〕 は中止・脱落例数			

検査値の変化を Table 15 に示した。

残尿率25%以上の群においては、E群は投与前値に比べ平均17.9%、B群は16.5%、P群は7.1%といずれも有意な減少を示した。また群間比較ではE群とP群の間に有意差が認められた。

最高尿道内圧は 80 cm H₂O 以上の最高尿道内圧高値群では、投与前値と比べ平均でE群 18.3 cm H₂O、B群 13.1 cm H₂O の有意な減少がみられたがP群では変化はみられなかった。群間比較ではE群とP群、B群とP群の間に有意差が認められた。

同様の背景因子による層別解析による層別解析を有用度についても実施した。E群とP群では、障害部位の「脳」、自排尿量の「100 ml 以上」、最大膀胱静止圧の「10 cm H₂O 未満」の群において有意差がみ

られ、有用例がE群では有意に多かった。

5. 自覚症状の変化

Table 16 に自覚症状各項目の最終評価時点の改善を示す。重症度が1ランク以上改善した改善率は、遷延性排尿E群44.2%、B群41.3%、P群38.1%、再延性排尿E群42.9%、B群46.3%、P群34.9%、尿線の状態E群34.4%、B群34.1%、P群41.3%、排尿時の腹圧E群29.8%、B群32.1%、P群33.3%、残尿感E群50.7%、B群36.5%、P群38.3%、であった。残尿感のE群改善率においてはB群に優る傾向がみられた以外には、改善率で差はなかった。また遷延性排尿の悪化率で、B群とE群の間に有意差が認められた。

6. 副作用

副作用は Table 17 に示した。副作用はE群では107例中10例(9.3%)に21件、B群では104例中7例(6.7%)に10件、P群では109例中8例(7.3%)に10件みられた。副作用の内訳は、E群では循環器系の症状である頭痛、頭重感、めまい、ふらつき、立ちくらみ等が主であり、高度副作用は2例に4件(生あくび・疲労感、口渇・心窩部不快感)にみられた。B群では動悸、血圧上昇等の循環器症状が半数みられ、高度副作用は2例に2件(動悸、胃部不快感)にみられた。またP群では下痢等の消化器症状、立ちくらみ、悪心等の循環器症状がみられ、高度副作用は2例に2件(頻尿、下痢)にみられた。中止・脱落の症例は、E群では立ちくらみ、生あくび、疲労感の合併症、心窩部不快感、口渇の合併例の計2例、B群では動悸1例、胃部不快感、頻尿の合併例、尿量減少、膀胱容量減少の合併例の計3例、P群では腹部不快感1例、下痢2例、頻尿1例の計4例であった。

7. 臨床検査

臨床検査値異常変動例で「因果関係あるらしい」「因果関係あり」と判定された件数は、E群で総コレステロールの増加1件、B群では GOT の上昇および尿沈渣白血球の2件、P群では GOT、GPT の上昇が各々3件、Al-P の上昇が1件の計7件でみられたが、その内容で重篤なものはなかった。

血圧・脈拍については、E群、B群、P群とも投与前値と比べ、各測定時点(1週、2週、3週)で有意な変動はみられなかった。

8. コントローラー採用例での評価

完全除外例3例のみを除いたコントローラー採用例370例での全般改善度、有用度を Table 18 に示した。

考 察

神経因性膀胱による排尿障害に対する α -blocker

Table 18. コントローラー採用例における評価

全般改善度	群	累積改善率(%)							検 定 結 果								
		著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計	著明改善以上	改善以上	軽度改善以上	悪化率(%)	U検定	χ ² 検 定			
														著明改善以上	改善以上	軽度改善以上	悪化
度	E群	7 (6.5)	24 (22.4)	29 (27.1)	37 (34.6)	3 (2.8)	7 (6.5)	107 (100)	6.5	28.9	56.0	2.8	N.S.	B>P*	N.S.	N.S.	N.S.
	B群	9 (8.7)	17 (16.3)	29 (27.9)	32 (30.8)	6 (5.8)	11 (10.6)	104 (100)	8.7	25.0	52.9	5.8					
	P群	2 (1.8)	19 (17.4)	36 (33.0)	40 (36.7)	3 (2.8)	9 (8.3)	109 (100)	1.8	19.2	52.2	2.8					

有用度	群	累積有用率(%)							検 定 結 果								
		極めて有用	やや有用	無用	使用にたえない	判定不能	計	極めて有用以上	有用以上	やや有用以上	非有用率(%)	U検定	χ ² 検 定				
													極めて有用以上	有用以上	やや有用以上	使用にたえない	
度	E群	7 (6.5)	25 (23.4)	30 (28.0)	37 (34.6)	2 (1.9)	6 (5.6)	107 (100)	6.5	22.9	57.9	1.9	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
	B群	7 (6.7)	23 (22.1)	26 (25.0)	34 (32.7)	6 (5.8)	8 (7.7)	104 (100)	6.7	28.8	53.8	5.8					
	P群	2 (1.8)	20 (18.3)	36 (33.0)	40 (37.0)	4 (3.7)	7 (6.4)	109 (100)	1.8	20.1	53.1	3.7					

の効果については Kleeman が phenoxybenzamine (POB) を用いた臨床効果を報告して以来, 多くの報告がある⁶⁻¹²⁾。ただ POB のように α_2 receptor に対しても遮断作用を有する薬物は NA 放出抑制に対する negative feed back 機構に影響し¹²⁻¹³⁾, 種々の不快な副作用を惹起することから現在では本剤の臨床応用はなされていない。1974 年 Hess により α_1 receptor に対し選択的な遮断作用を有する α -blocker として prazosin が開発され¹⁴⁾, α_2 receptor 遮断作用が弱く, これに伴う副作用も少ないことから神経因性膀胱患者の排尿障害に対し臨床的に用いられ, その良好な治療成績が報告されてきた¹⁵⁻¹⁹⁾。

塩酸ブナゾシンは prazosin 同様選択的 α_1 receptor 遮断作用を有する α -blocker で²⁰⁾, これまで本剤についてもその臨床効果および安全性について報告がなされている²⁻⁵⁾。村山らは神経因性膀胱に伴う排尿障害患者において, 塩酸ブナゾシン 1.5 mg/日, 3 mg/日 およびプラセボを用いた二重盲検比較試験を実施し, 塩酸ブナゾシン 3 mg/日群で, 残尿率, 平均尿流量率の機能改善が著明であったと報告しており²⁾, 本薬は 3 mg/日で神経因性膀胱の排尿困難を改善するものと思われた。

今回われわれは神経因性膀胱に伴う排尿障害患者を対象とし, 塩酸ブナゾシン 3mg/日投与による有用性と作用機序をより明確にする目的で, プラセボおよび

塩化ベタネコールを対照薬として二重盲検比較試験を行った。現在 α 遮断薬で客観的にその薬効が証明され, 承認されたものがないことから, そのメカニズムが異なるけれども, 神経因性膀胱に伴う排尿障害に汎用されている, 塩化ベタネコールを対照薬の 1 つとして選択した。

プロトコール作成上の留意点として, 神経因性膀胱では日常診療において, 自覚症状がなくても, 他覚所見上排尿障害のあるケースを多く経験しており, 自覚症状およびその改善度を定量的に評価することは困難であることから, 本試験の効果判定では他覚所見の改善に重点を置いたプロトコールを作成した。

本試験対象 320 例の患者背景因子は 3 群間でほぼ均等であったが, 一部罹病期間, 残尿量, 残尿率に偏りが認められたので, Breslow-Day 等でそれらが薬効に影響を与えないことを確認のうえ, Mantel-Haenszel および 拡張 Mantel で検討を加えたが, 結果は変わらなかった。

1. 効果判定

われわれが予測していたとおり, 他覚所見改善度では, E 群と P 群に有意差が認められた。他覚所見改善度の悪化, 有用度の使用にたえないにおいて E 群は B 群より有意に少ない成績であった。B 群における他覚所見改善度の悪化例 (12例/78例, 15.4%) の症例ごとの他覚所見の変化を見ると, 蓄尿時の指標である最

大膀胱容量, 最大静止圧, 最高尿道内圧等には, 投与前後で変化なく, 残尿量, 尿流量率といった排尿時の指標の悪化がみられていることが特徴的であった。コリン作働薬では, 尿道括約筋に作用し, 排尿時の排尿筋括約筋協調不全(DSD)を増強することが報告されており²¹⁻²²⁾, 悪化例では筋電図測定による詳細な検討は実施していないことから断定はできないが, 塩化ベタネコールによりDSDが増強され残尿量の増加, 尿流量率の低下がみられたのではないかと推測される。一方塩酸ブナゾシンについては, 他覚所見改善度の悪化(2例/83例, 2.4%)は少なかった。

定量的な評価が困難であると考えた自覚症状改善度では差が認められなかった。脊損例も含めた神経因性膀胱患者では, 排尿感覚そのものの欠如ないし鈍化, また脳血管障害の後遺症では理解力, 表現力の低下により, 自覚症状の把握を困難にしているものと思われる。このことは, 先に述べた村山らの報告とも一致しており, 神経因性膀胱に特有のものと思われる。

他覚所見改善度でE群とP群の間に有意差が認められたが, 全般改善度では差が認められなかった。前述したごとく, 全般改善度判定は他覚所見に重きを置いた判定としていたにもかかわらず, 自覚症状改善度が加味され, 平準化されたため全般改善度が低下したものと思われる。効果判定において, より客観的な他覚所見改善度でE群とP群の間に有意差が認められており, かつ有用度ではP群に優る傾向であった。また, 現在神経因性膀胱治療薬として汎用されている塩化ベタネコールに比し, 他覚所見改善度の悪化症例, 有用度においては使用にたえない症例が, E群ではB群より有意に少ないことから, 塩酸ブナゾシンは神経因性膀胱の排尿障害に有用な薬剤であるといえる。

2. 他覚所見の変化

他覚所見の蓄尿期の所見の1つである最大膀胱静止圧において, 投与前値と比べ, いずれの群も有意な変動はなかったが, 群間比較ではB群とP群の間には有意差が認められた。このことは塩化ベタネコールが排尿筋収縮により, 膀胱静止圧を上昇させていると考えられる。E群では前後に変化のなかったことから, 塩化ブナゾシンの膀胱への影響は少ないものと考えられる。蓄尿時のもう1つの指標である最高尿道内圧については, E群投与前値と比べ, 平均4.8 cm H₂Oの減少がみられているものの有意な変化ではなかった。

一方, 排尿時の指標である残尿率, 平均尿流量率等に有意な改善がみられ, 排尿時の尿道抵抗を減少させていると考えられた。

排尿効率の改善とこの最高尿道内圧が不変であるこ

との説明は現時点では十分しえないが, 森田らは第1に尿道内圧は静的な圧を測定しており, 必ずしも排尿時の尿道内圧を反映していないこと, 第2に膀胱頸部から前立腺部尿道の内圧の変化を観察していないために, 最高尿道内圧を示す外尿道括約筋より近位の尿道反応を看過していること, 第3に静的尿道内圧に変化を生じるに必要な薬剤の投与量と投与期間などの因子が不明なことなどがあげられると推測している⁶⁾。排尿時の尿道抵抗への影響については, DSDへの影響を含め今後の詳細な研究が待たれるところである。

以上他覚所見の改善を総合してみると, 最大膀胱容量, 最大膀胱静止圧, 最高尿道内圧等の蓄尿時の指標に対して, 塩酸ブナゾシンは影響を与えず, 排尿時の指標である残尿量, 残尿率, 排尿時間, 平均尿流量率の有意な改善を通して, 神経因性膀胱の排尿動態を改善するといえる。

3. 他覚所見改善度層別解析

今回の二重盲検比較試験では他覚所見改善度を重視していることから, これを主な背景因子により層別解析した。

自排尿量100 ml以上群および残尿率の25~50%未満の群において, E群はB群, P群より改善以上の症例が著明に多かった。このことは, ある程度排尿できる神経因性膀胱, いいかえれば, 中等度の排尿困難例においてはその改善が顕著であるといえる。神経因性膀胱患者で, 排尿困難の高度例では, 薬物治療としての限界から間歇導尿等を実施しているケースが多いが, 残尿率の重症例において著明改善がE群で15.9%に見られ, P群では全くみられないことを考えると, 排尿困難高度例においても塩酸ブナゾシン投与の意義は大きいと思われる。実際に残尿率25%以上例の検査値の変化をみると, E群の残尿率の低下は, P群を有意に上回っており, 中等度・高度の症例においては, その改善が明らかであるといえる。

最大膀胱容量では, E群は膀胱容量の多少にかかわらず平均して改善を認めているが, B群では比較的膀胱容量の多い症例に著効例が多くみられていることが特徴といえる。

最大膀胱静止圧において, E群は10 cm H₂O未満例でP群より, 30 cm H₂O以上例ではB群より改善例が有意に多かった。このことからE群は最大膀胱静止圧の値によらず, 神経因性膀胱に効果を示すといえる。

最高尿道内圧では80 cm H₂O以上群において, E群はP群, B群より有意な改善を示しており, 検査値の変化では, 投与前値と比べ有意な低下がみられ,

それはP群を有意に上回っている。蓄尿期の尿道抵抗の減少が、排尿期にもそのまま反映されるものではないが、排尿困難を改善している一因となっている可能性は推測される。

以上他覚所見改善度の層別解析から、塩化ベタネコールでは、主として膀胱容量の多い症例に著効が多くみられたのに対し、一方塩酸ブナゾシンではある程度自排尿のある神経因性膀胱に有効であり、また最大膀胱容量、最大膀胱静止圧いかにらず、効果が期待できる薬物であることが示唆された。

有用度の層別解析でも同様の成績が得られた。

4. 安全性

副作用の発現頻度は、3群間に差はなく、E群における副作用の内容も従来報告されているものと比べ、特別なものはなかった。また試験の中止・脱落例の頻度も3群間に差はなかった。

しかし、報告された副作用において、E群では、起立性失神等重篤なものはみられないが、立ちくらみ、めまいが比較的発現していることから、高血圧での治療同様に注意する必要がある。

以上今回の成績について述べたが、塩酸ブナゾシンは、神経因性膀胱の排尿障害の治療に有用な薬剤であるといえる。

結 語

神経因性膀胱に伴う排尿障害に対する塩酸ブナゾシンの臨床効果を、塩化ベタネコールおよびプラセボを対照薬とする多施設二重盲検比較試験により検討し、以下の結果を得た。

1) 総症例数は323例であり、判定可能症例としては、全般改善度で244例(E群83例, B群78例, P群83例), 有用度で252例(E群84例, B群81例, P群87例), 概括安全度で320例(E群107例, B群104例, P群109例)である。

2) 全般改善度で改善以上を示したのは、E群32.5%, B群28.2%, P群21.2%であった。有用度においてE群はP群に優れる傾向にあり、使用にたえないとされた症例においてはB群より有意に少なかった。

3) 自覚症状改善度においては3群に差を認めなかった。

4) 他覚所見改善度においてはE群がP群に比べ有意に優れていた。他覚所見の悪化をみた症例は、E群がB群より有意に少なかった。

5) 他覚所見の変化をみると、E群では最大膀胱容量、最大膀胱静止圧、最高尿道内圧への影響が少ないが、残尿量、残尿率、平均尿流量率を有意に改善し

た。

6) 他覚所見改善度の層別解析では、E群は最大膀胱容量、最大膀胱静止圧のいかににかかわらず効果を示し、特に自排尿の可能な神経因性膀胱症例に有効であった。また、尿道内圧の高い症例についても明らかな改善を示した。

7) 副作用の発現頻度、臨床検査値異常変動例は、E群、B群、P群の3群で差はなかった。内容においても現在報告されているもの以外特別なものはなかった。

以上の結果より塩酸ブナゾシンは、神経因性膀胱患者の排尿障害に有用な薬剤であることが認められた。

なお、本論文では、1つのtableにおいて、複数の統計的検定を行っているが、これは、臨床研究であるため、臨床上の意義を発見することを目的としており、そのためには、これらの検定が読者にとって参考になると考えられるからである。

文 献

- 1) 金子好宏, 安田寿一, 福地総逸, 池田隆夫, 蔵本 策, 額田忠篤, 荒川規矩男: 本態性高血圧に対する E-643 の臨床評価. 医学のあゆみ 124: 216-245, 1983
- 2) 滝本至得, 北村和子, 布施卓郎, 川添和久, 平野 大作, 天谷龍夫, 青滝修二: 神経因性膀胱を中心とした排尿障害に対する新しい α -adrenergic blocker の効果. 泌尿紀要 29: 255-263, 1983
- 3) 村山和夫, 勝見哲郎, 中村武夫, 田近英司, 酒井 晃, 荻中隆博: 神経因性膀胱に対する Ea-0643 の臨床評価. 泌尿紀要 31: 1845-1853, 1985
- 4) 瀧田 徹, 近藤厚生, 三矢英輔, 小谷俊一: 新しい交感神経 α -受容体遮断剤(塩酸ブナゾシン)による前立腺閉塞症および神経因性膀胱の治療成績. 泌尿紀要 33: 1375-1384, 1987
- 5) 森田 肇, 坂下茂夫, 信野祐一郎, 谷口光太郎, 富樫正樹, 丸 彰夫, 小柳知彦, 高松恒夫, 伊藤勇市, 久島貞一, 松野 正, 三橋公美, 有門克久, 大橋伸生, 山田智二, 平野哲夫, 南 茂正, 中西 正一郎: 神経因性膀胱に対する Ea-0643 の臨床効果の検討. 西日泌尿 49: 289-297, 1987
- 6) Kleeman FJ: The physiology of the internal urinary sphincter. J Urol 104: 549-554, 1970
- 7) Krane RJ and Olsson CA: Phenoxybenzamine in neurogenic bladder dysfunction, I. a theory of micturition. J Urol 110: 650-656, 1973
- 8) 西沢 理, 山口 修, 塩谷 尚, 坂本文和, 原田 忠, 土田正義: 神経因性膀胱に対する phenoxybenzamine の投与の経験. 臨泌 31: 803-807, 1977
- 9) 勝見哲郎, 中島慎一, 川口光平, 村山和夫, 北川 清隆, 金田泰雄, 黒田恭一: 前立腺肥大症に対す

- る phenoxybenzamine の使用経験. 泌尿紀要 24: 609-616, 1978
- 10) 近藤厚生, 小谷俊一, 小林峰生, 成田晴紀, 瀧田 徹: 下部尿路の尿流動態研究. V. Alpha adrenergic blocker による神経因性膀胱機能障害の治療. 日泌尿会誌 69: 988-999, 1978
- 11) 北野太路, 中野 博, 畑地康助, 仁平寛巳, 広本宣彦, 白石恒雄: 下部尿路閉塞性疾患における尿流動態の研究. II. 排尿困難に対する Alpha adrenergic blocker (phenoxybenzamine) の効果について. 泌尿紀要 28: 927-937, 1982
- 12) Langer SZ: Presynaptic receptors and their role in the regulation of transmitter release. Br J Pharmacol 60: 481-497, 1977
- 13) Langer SZ, Cavero I and Massingman R: Recent developments in noradrenergic neurotransmission and its relevance to the mechanism of action of certain antihypertensive agents. Hypertension 2: 372-382, 1980
- 14) Hess HJ: Biochemistry and structure activity studies with prazosin. In: Prazosin. Evaluation of a new antihypertensive agent. Edited by Cotton DWK, p. 3, Excerpta Medica, Amsterdam, 1974
- 15) 香村衡一, 安田耕作, 中山朝行, 浜 年樹, 山城豊, 島崎 淳, 服部孝道, 村上信乃: 神経因性膀胱に対する Prazosin の効果. 泌尿紀要 27: 1473-1478, 1981
- 16) 高木隆治, 上原 徹, 安藤 徹, 内山武司, 高島 彰夫: 排尿障害患者に対する塩酸プラゾシン投与の試み. 西日泌尿 44: 1321-1329, 1982
- 17) 瀧田 徹, 小谷俊一, 近藤厚生, 三矢英輔: 下部尿路の尿流動態研究. XII. 前立腺閉塞症に対する塩酸プラゾシンの治療効果および不安定膀胱 (unstable bladder) の病因に関する一考察. 日泌尿会誌 74: 1-14, 1983
- 18) 岡村廉晴, 高松恒夫, 小柳知彦: 慢性期脊損患者におけるプラゾシンの使用経験. 日泌尿会誌 74: 1621-1626, 1983
- 19) 入江 伸, 金重哲三, 佐々木宏起, 朝日俊彦, 大北健逸: 神経因性膀胱に対する塩酸プラゾシンの使用試験. 西日泌尿 46: 199-203, 1984
- 20) Shouji T: Comparison of pre-and postsynaptic α -adrenoceptor blocking effects of E-0643 in the isolated vas deferens of the rat. Jpn J pharmacol 31: 361-368, 1981
- 21) Yalla SV, Rossier AB and Fam B: Dyssynergic vesicourethral responses during bladder rehabilitation in spinal cord injury patients: effects of suprapubic percussion, credé method and bethanecol chloride. J Urol 115: 575-579, 1976
- 22) Koyanagi T: Studies on the sphincteric system located distally in the urethra: the external urethral sphincter revisited. J Urol 124: 400-406 1980

(Received on April 26, 1990)

(Accepted on June 2, 1990)

(迅速掲載)